



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Perfil do uso de drogas modificadoras de doença no Registro Brasileiro de Espondiloartrites

Charles L. Kohem^a, Adriana B. Bortoluzzo^b, Célio R. Gonçalves^c,
José Antonio Braga da Silva^d, Antonio Carlos Ximenes^e, Manoel B. Bértolo^f,
Sandra L.E. Ribeiro^g, Mauro Keiserma^h, Rita Meninⁱ, Thelma L. Skare^j, Sueli Carneiro^k,
Valderílio F. Azevedo^l, Walber P. Vieira^m, Elisa N. Albuquerqueⁿ, Washington A. Bianchi^o,
Rubens Bonfiglioli^p, Cristiano Campanholo^q, Hellen M. S. Carvalho^r,
Izaías Pereira da Costa^s, Angela L.B. Pinto Duarte^t, Nocy H. Leite^u, Sonia A.L. Lima^w,
Eduardo S. Meirelles^x, Ivânio A. Pereira^y, Marcelo M. Pinheiro^z, Elizandra Polito^A,
Gustavo G. Resende^B, Francisco Airton C. Rocha^C, Mittermayer B. Santiago^D,
Maria de Fátima L.C. Sauma^E, Valéria Valim^F, Percival D. Sampaio-Barros^{C,*}

^aUniversidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (UFRGS), RS, Brasil

^bInstituto Insper de Educação e Pesquisa, São Paulo, SP, Brasil

^cDisciplina de Reumatologia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^dUniversidade de Brasília, Brasília (UnB), DF, Brasil

^eHospital Geral de Goiânia, Goiânia, GO, Brasil

^fUniversidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^gUniversidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^hPontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil

ⁱFaculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil

^jHospital Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil

^kUniversidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^lUniversidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^mHospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil

ⁿUniversidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^oSanta Casa do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^pPontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil

^qSanta Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^rHospital de Base, Brasília, DF, Brasil

^sUniversidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil

^tUniversidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^uFaculdade de Medicina Souza Marques, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^wHospital do Servidor Público Estadual, São Paulo, SP, Brasil

^xInstituto de Ortopedia e Traumatologia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^yUniversidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^zUniversidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^ASanta Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: pdsampaiobarros@uol.com.br (P.D. Sampaio-Barros).

0482-5004/\$ - see front matter. © 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2013.06.003>

^BUniversidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^CUniversidade Federal do Ceará (UFCE), Fortaleza, CE, Brasil

^DEscola de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil

^EUniversidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

^FUniversidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 28 de janeiro de 2013

Aceito em 23 de junho de 2013

Palavras-chave:

Espondiloartrites

Tratamento

Drogas modificadoras de doença

Metotrexato

Sulfasalazina

RESUMO

Introdução: Poucos estudos avaliaram o perfil do uso de drogas modificadoras de doença (DMD) em pacientes brasileiros com diagnóstico de espondiloartrite (EpA).

Métodos: Um protocolo comum de investigação foi prospectivamente aplicado em 1505 pacientes classificados como EpA pelos critérios do Grupo Europeu de Estudo das Espondiloartrites (ESSG), acompanhados em 29 centros de referência em Reumatologia no Brasil. Variáveis clínicas e demográficas foram obtidas e avaliadas, analisando-se suas correlações com o uso das DMD metotrexato (MTX) e sulfasalazina (SSZ).

Resultados: Pelo menos uma DMD foi utilizada por 73,6% dos pacientes, sendo MTX por 29,2% e SSZ por 21,7%, enquanto 22,7% utilizaram ambas as drogas. O uso do MTX foi significativamente associado ao acometimento periférico, e a SSZ foi associada ao comprometimento axial, sendo que as duas drogas foram mais utilizadas, isoladas ou combinadas, no comprometimento misto ($p < 0,001$). O uso de uma DMD esteve significativamente associado à etnia branca (MTX; $p = 0,014$), lombalgia inflamatória (SSZ; $p = 0,002$), dor em nádegas (SSZ; $p = 0,030$), cervicgia (MTX; $p = 0,042$), artrite de membros inferiores (MTX; $p < 0,001$), artrite de membros superiores (MTX; $p < 0,001$), entesite ($p = 0,007$), dactilite (MTX; $p < 0,001$), doença inflamatória intestinal (SSZ; $p < 0,001$) e acometimento ungueal (MTX; $p < 0,001$).

Conclusão: O uso de pelo menos uma DMD foi referido por mais de 70% dos pacientes numa grande coorte brasileira de pacientes com EpA, sendo o uso do MTX mais associado ao acometimento periférico e o uso da SSZ mais associado ao acometimento axial.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Profile of the use of disease modifying drugs in the Brazilian Registry of Spondyloarthritis

ABSTRACT

Introduction: Few studies have evaluated the profile of use of disease modifying drugs (DMD) in Brazilian patients with spondyloarthritis (SpA).

Methods: A common research protocol was applied prospectively in 1505 patients classified as SpA by criteria of the European Spondyloarthropathies Study Group (ESSG), followed at 29 referral centers in Rheumatology in Brazil. Demographic and clinical variables were obtained and evaluated, by analyzing their correlation with the use of DMDs methotrexate (MTX) and sulfasalazine (SSZ).

Results: At least one DMD was used by 73.6 % of patients: MTX by 29.2 % and SSZ by 21.7%, while 22.7 % used both drugs. The use of MTX was significantly associated with peripheral involvement, and SSZ was associated with axial involvement, and the two drugs were more administered, separately or in combination, in the mixed involvement ($p < 0.001$). The use of a DMD was significantly associated with Caucasian ethnicity (MTX, $p = 0.014$), inflammatory back pain (SSZ, $p = 0.002$), buttock pain (SSZ, $p = 0.030$), neck pain (MTX, $p = 0.042$), arthritis of the lower limbs (MTX, $p < 0.001$), arthritis of the upper limbs (MTX, $p < 0.001$), enthesitis ($p = 0.007$), dactylitis (MTX, $p < 0.001$), inflammatory bowel disease (SSZ, $p < 0.001$) and nail involvement (MTX, $p < 0.001$).

Conclusion: The use of at least one DMD was reported by more than 70% of patients in a large cohort of Brazilian patients with SpA, with MTX use more associated with peripheral involvement and the use of SSZ more associated with axial involvement.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Keywords:

Spondyloarthritis

Treatment

Disease modifying drugs

Methotrexate

Sulfasalazine

Introdução

As espondiloartrites constituem um grupo de doenças inflamatórias crônicas que apresentam características clínicas e genéticas semelhantes, o que permite que possam ser analisadas dentro de um mesmo grupo. A espondilite anquilosante (EA) é uma doença que apresenta comprometimento clínico predominantemente axial, enquanto a artrite psoriásica (AP), a artrite reativa, a artrite associada às doenças inflamatórias intestinais e as EpA indiferenciadas costumam demonstrar um acometimento periférico importante.¹ Reconhecendo esta extensão do próprio conceito, as EpA foram recentemente classificadas em EpA axial² e EpA periférica.³ A avaliação de pacientes brasileiros⁴ e latino-americanos⁵ com EpA revela que, além do característico acometimento axial, estas costumam apresentar um significativo número de pacientes com acometimento periférico.

Estudos avaliando o tratamento das EpA, principalmente a EA^{6,7} e a AP,^{8,9} mostram que a utilização das drogas modificadoras de doença (DMD), como o metotrexato, a sulfasalazina e a leflunomida, está relacionada mais ao acometimento periférico do que ao acometimento axial.

O presente estudo analisa a prescrição de DMD para uma grande coorte de pacientes brasileiros com diagnóstico de EpA.

Pacientes e métodos

Este é um estudo prospectivo, observacional e multicêntrico, realizado com 1505 pacientes de 29 centros de referência participantes do Registro Brasileiro de Espondiloartrites (RBE). Todos os pacientes preenchiam os critérios do Grupo Europeu de Estudos das Espondiloartropatias (ESSG, do inglês European Spondyloarthropathy Study Group).¹⁰ Os dados foram coletados de junho de 2006 a dezembro de 2009. O RBE participa do grupo RESPONDIA (Registro Iberoamericano de Espondiloartrites) constituído por nove países latino-americanos (Argentina, Brasil, Costa Rica, Chile, Equador, México, Peru, Uruguai e Venezuela) e os dois países da península Ibérica (Espanha e Portugal).

O protocolo comum de investigação incluiu variáveis demográficas (sexo, raça, história familiar, HLA-B27), clínica osteoarticular (dor lombar inflamatória, dor em nádegas, cervicalgia, dor em quadris, artrite de membros inferiores, artrite de membros superiores, entesite, dactilite) e extra-articular (uveíte, doença inflamatória intestinal (DII), psoríase, uretrite), e laboratorial (velocidade de hemossedimentação – VHS, e proteína C reativa – PCR).

Os pacientes foram avaliados quanto ao seu tratamento com anti-inflamatórios não hormonais (AINH), corticosteroides, DMD e agentes biológicos. Quanto ao uso de DMD, foi avaliado o metotrexato (MTX), a sulfasalazina (SSZ) e a leflunomida (LFN).

Para o diagnóstico de EA foram utilizados os critérios de New York;¹¹ para artrite psoriásica os pacientes tinham de preencher os critérios de Moll e Wright.¹² O diagnóstico de artrite reativa foi considerado se estivessem presentes oligoartrite assimétrica de membros inferiores, com entesopatias

e/ou dor lombar inflamatória que surgiram após infecção entérica ou urogenital,¹³ e espondiloartrite/artrite associada à doença inflamatória intestinal, se o paciente apresentasse quadro axial inflamatório e/ou acometimento periférico articular, associado à doença de Crohn ou retocolite ulcerativa confirmada.

Análise estatística. As variáveis categóricas foram comparadas através do χ^2 e teste exato de Fisher, e as variáveis contínuas foram comparadas pelo teste ANOVA. Um valor para $p < 0,05$ foi considerado significativo, e $0,05 > p > 0,10$ foi considerado como tendência estatística.

Resultados

A análise dos dados revelou que pelo menos uma DMD foi utilizada por 73,6% dos pacientes; 51,9% referiram ter utilizado MTX, sendo 29,2% isolado e 22,7% com SSZ, e 44,4% utilizaram SSZ, sendo 21,7% isolada. O uso de leflunomida foi referido por 0,2% dos pacientes, razão pela qual não foi incluída na análise estatística.

Com relação ao acometimento articular, o uso do MTX foi significativamente associado ao acometimento periférico ($p < 0,001$) e a SSZ foi associada ao comprometimento axial ($p < 0,001$), sendo que as duas drogas foram mais utilizadas, isoladas ou combinadas, no comprometimento misto ($p < 0,001$) (tabela 1).

As variáveis demográficas mostraram que o uso do MTX esteve associado à etnia branca ($p = 0,014$). Gênero, história familiar e HLA-B27 não estiveram associados ao uso de nenhuma DMD (tabela 2).

Com relação ao quadro clínico, o uso do MTX esteve significativamente associado ao acometimento cervical ($p = 0,042$), à artrite de membros inferiores ($p < 0,001$), à artrite de membros superiores ($p < 0,001$), à psoríase cutânea ($p < 0,001$), à dactilite ($p < 0,001$) e ao acometimento ungueal ($p < 0,001$). Já a SSZ esteve associada à lombalgia inflamatória ($p = 0,002$), à dor em nádegas ($p = 0,030$) e à doença inflamatória intestinal ($p < 0,001$), enquanto o uso de ambas as drogas esteve associado às entesites ($p = 0,007$). A dor em coxofemorais, a uveíte anterior e a uretrite não demonstraram associação ao uso de DMD (tabela 3).

Discussão

Este artigo confirma que o uso de DMD é muito frequente nos pacientes brasileiros. Neste estudo multicêntrico, que incluiu

Tabela 1 – Resultados do uso de DMD, de acordo com a forma clínica

| | MTX(%) | SSZ (%) | MTX + SSZ (%) | p |
|------------|--------|---------|---------------|---------|
| Mista | 51,8 | 46,2 | 58,1 | < 0.001 |
| Axial | 24,4 | 43,0 | 24,3 | |
| Periférica | 19,2 | 4,9 | 8,3 | |
| Entesítica | 4,6 | 5,9 | 9,3 | |

DMD, droga modificadora de doença; MTX, metotrexato; SSZ, sulfasalazina.

Tabela 2 – Resultados do uso de DMD, de acordo com os dados epidemiológicos

| | | MTX (%) | SSZ (%) | MTX + SSZ (%) | p |
|-------------------|--------------|---------|---------|---------------|-------|
| Gênero | – Masculino | 68,6 | 74,0 | 75,4 | 0,161 |
| | – Feminino | 31,4 | 26,0 | 24,6 | |
| Raça | – Branca | 70,2 | 65,1 | 61,0 | 0,014 |
| | – Não branca | 29,8 | 34,9 | 39,0 | |
| História familiar | | 83,6 | 81,7 | 82,1 | 0,734 |
| HLA-B27 | – Positivo | 66,3 | 70,1 | 75,4 | 0,115 |
| | – Negativo | 33,7 | 29,9 | 24,6 | |

DMD, droga modificadora de doença; MTX, metotrexato; SSZ, sulfasalazina.

Tabela 3 – Resultados do uso de DMD, de acordo com os dados clínicos

| | MTX (%) | SSZ (%) | MTX + SSZ (%) | p |
|--------------------------------|---------|---------|---------------|---------|
| Lombalgia inflamatória | 60,8 | 70,9 | 72,7 | 0,002 |
| Dor em nádegas | 39,4 | 52,3 | 46,9 | < 0,001 |
| Cervicalgia | 33,7 | 28,4 | 23,1 | 0,042 |
| Dor coxofemoral | 25,6 | 27,3 | 22,6 | 0,497 |
| Artrite membros inferiores | 58,1 | 42,5 | 54,5 | < 0,001 |
| Artrite membros superiores | 35,3 | 13,8 | 19,4 | < 0,001 |
| Entesites | 51,5 | 47,1 | 56,0 | 0,007 |
| Dactilite | 15,3 | 4,3 | 7,9 | < 0,001 |
| Uveíte | 16,2 | 22,3 | 20,5 | 0,147 |
| Psoríase cutânea | 38,7 | 2,4 | 10,6 | < 0,001 |
| Unha | 23,0 | 2,8 | 5,3 | < 0,001 |
| Doença inflamatória intestinal | 2,1 | 8,9 | 5,0 | < 0,001 |
| Uretrite | 5,2 | 2,1 | 5,3 | 0,147 |

DMD, droga modificadora de doença; MTX, metotrexato; SSZ, sulfasalazina.

pacientes das cinco macrorregiões brasileiras (Sudeste, Sul, Centro-Oeste, Nordeste e Norte), o uso de pelo menos uma DMD foi referido por cerca de três em cada quatro pacientes com EpA, sendo 51,7% o MTX e 44,4% a SSZ. O uso de pelo menos uma DMD pode estar muito associado ao significativo número de pacientes com acometimento periférico e misto observado na nossa casuística.⁴ Estudo avaliando 216 pacientes com EA na Turquia revelou que 77,5% receberam SSZ e 15% MTX, e 9% agentes anti-TNF.¹⁴

O uso do MTX tem sido estudado na EA nas últimas duas décadas. Como, em geral, seu uso se referiu a pacientes com comprometimento predominantemente axial, a resposta clínica não foi favorável;¹⁵⁻¹⁷ os dois únicos estudos que demonstraram uma melhor resposta com o uso do MTX foram latino-americanos, um brasileiro¹⁸ e um mexicano.¹⁹ Também o uso do MTX por curto período de tempo (16 semanas) pode impedir que a medicação faça o efeito esperado.²⁰ Já na AP, o MTX tem sido utilizado há mais de 50 anos, com bons resultados,²¹⁻²³ sendo considerado a droga de base de primeira escolha; o MTX foi a DMD mais utilizada na AP nesta casuística.

O presente estudo confirmou esta tendência de uso do MTX nos casos de acometimento periférico, associado ou não ao acometimento axial. Houve associação estatística com artrite de membros inferiores e superiores. A associação com etnia branca parece estar ligada à presença de psoríase e seus acometimentos (dactilite e unha), conforme mostrado na literatura.^{24,25}

A sulfasalazina é a DMD convencional mais utilizada na EA.⁶ Seu uso na EA vem desde a década de 1980, e sua principal ação seria nos casos de acometimento periférico associado.^{26,27} O mesmo perfil de ação é observado na AP.²⁸⁻³⁰ A SSZ também é utilizada nos caso de artrite reativa com etiologia gastrointestinal³¹ e nas artrites associadas às doenças inflamatórias intestinais.^{32,33} De maneira oposta ao que é tradicionalmente observado na literatura, o uso da SSZ no presente estudo esteve associado ao acometimento axial, principalmente lombalgia inflamatória e dor nas nádegas, e à artrite enteropática. No entanto, embora significativamente mais utilizada que o MTX nos pacientes com doença inflamatória intestinal, cabe ressaltar que menos de 9% dos pacientes com este tipo de acometimento faziam uso de SSZ. A explicação para este uso nos pacientes com comprometimento axial reside no fato de que muitos serviços de Reumatologia no Brasil utilizam empiricamente pelo menos uma DMD, preferentemente a SSZ, nos pacientes com EA antes de prescrever agentes biológicos, já que temos um número bastante expressivo de pacientes com acometimento articular misto, axial e periférico. Quanto ao acometimento entesítico, bastante frequente na nossa casuística,³⁴ é comum a prescrição tanto do MTX quanto da SSZ, isolados ou combinados, para seu tratamento.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

A versão eletrônica do Registro Brasileiro de Espondiloartrites é mantida com o apoio da Wyeth / Pfizer Brasil, que não influenciou na análise estatística dos dados e na redação deste trabalho. O Dr. Sampaio-Barros é beneficiário de um auxílio de pesquisa da Federico Foundation, Suíça.

REFERÊNCIAS

1. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl. II): ii1-ii44.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 770-76.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 25-31.
4. Sampaio-Barros PD, Gonçalves CR, Braga da Silva JA, Ximenes AC, Azevedo VC, Bianchi WA. Registro

- Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Brasil. *Reumatol. Clin.* 2008; 4 (Supl. 4): 30-35.
5. Benegas M, Muñoz-Gomariz E, Font P, Burgos-Vargas R, Chaves J, Palleiro D, et al. Comparison of the clinical expression of patients with ankylosing spondylitis from Europe and Latin America. *J Rheumatol* 2012; 39: 2315-2320.
 6. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 Update of the ASAS / EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 896-904.
 7. Sampaio-Barros PD, Pinheiro MM, Ximenes AC, Meirelles ES, Keiserman M, Azevedo VF et al. Recomendações sobre o tratamento da espondilite anquilosante. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53: 242-57.
 8. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 4-12.
 9. Carneiro S, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Ranza R, Gonçalves CR, Keiserman CR et al. Recomendações sobre o tratamento da artrite psoriásica. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53: 227-41.
 10. Dougados M, van der Linden S, Julin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-27.
 11. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-8.
 12. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78.
 13. Kingsley G, Sieper J. Third International Workshop on Reactive Arthritis, 23-26 September 1995, Berlin, Germany. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 564-84.
 14. Bodur H, Ataman S, Akbulut L, Evcik D, Kavuncu V, Kaya T, et al. Characteristics and medical management of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1119-25.
 15. Altan L, Bingöl U, Karakoç Y, Aydinler S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 255-9.
 16. Marshall RW, Kirwan JR. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 313-4.
 17. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:1330-2.
 18. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Marques-Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 160-2.
 19. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Muñoz-Valle JF, Gomez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31:1568-74.
 20. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 419-21.
 21. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Farewell VT. Long-term methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol* 1995; 22: 241-5.
 22. Scarpa R, Peluso R, Atteno M, Manguso F, Spanò A, Iervolino S, et al. The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: Results of a pilot randomised 6-month trial with methotrexate. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 823-6.
 23. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Heiberg MS, Koldingsnes W, Rødevand E, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 671-6.
 24. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimm* 2010;34:314-21.
 25. Skare TL, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Braga da Silva JA, Ximenes AC, Bértolo MB, et al. Ethnic influence in clinical and functional measures of Brazilian patients with spondyloarthritis. *J. Rheumatol* 2012; 39: 141-7.
 26. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, Cush JJ, Cannon GW, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2004-12.
 27. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006; 33: 722-31.
 28. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ, et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1995; 22: 894-8.
 29. Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Lioté F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 664-8.
 30. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2004-12.
 31. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR Jr, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2021-7.
 32. Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 313-25.
 33. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: When to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199-212.
 34. Carneiro S, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Braga da Silva JA, Ximenes AC, Bértolo MB, et al. Impact of enthesitis in 1505 Brazilian patients with spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2013; 40: 1719-25.